

# Svetlobunkový variant atypického fibroxantómu u pacienta s viacpočetnými keratinocytovými karcinómami kože

Vladimír Bartoš

Martinské bioptické centrum, s. r. o., Martin

**Úvod:** Atypický fibroxantóm (AFX) je zriedkavý mezenchýmový nádor kože s nejasným histogenetickým pôvodom a neurčitým biologickým správaním. Charakteristický je výraznou štrukturálnou variabilitou, ktorá spôsobuje pri bioptickom vyšetrení značné diagnostické rozpaky. Stanovenie diagnózy sa nezaobíde bez použitia širokého spektra imunohistochemických markerov.

**Kazuistika:** 79-ročný muž s anamnézou viacpočetných keratinocytových karcinómov kože pozoroval vznik ďalšej tumoróznej lézie na ľavom líci, ktorá imponovala ako bazocelulárny karcinóm. Odstránená bola totálnou chirurgickou excíziou. Tumor pozostával z pomerne ohraničeného intradermálne rastúceho nodulu tvoreného populáciou pleomorfných nádorových buniek so svetlou cytoplazmou. Imunohistochemicky bol pozitívny na vimentín, CD163, CD68, CD10 a CD99. Histomorfologický obraz a imunofenotyp zodpovedali svetlobunkovému variantu AFX. Po stanovení diagnózy bol pacient ďalej sledovaný onkodermatológom bez ďalšej terapeutickej intervencie.

**Záver:** Svetlobunkový AFX je veľmi zriedkavý nádor postihujúci preferenčne oblasť hlavy u starších mužov. Zvyčajne je ťažko diagnostikovateľný, pretože imituje široké spektrum primárnych aj sekundárnych nádorov kože. Vždy musí byť správne odlíšený od iných kožných malignít so svetlobunkovou diferenciáciou, ktoré majú omnoho agresívnejšie biologické správanie, horšiu prognózu a vyžadujú úplne inú liečebnú stratégiu.

**Kľúčové slová:** atypický fibroxantóm, svetlobunková diferenciácia, nádory kože.

## Clear cell atypical fibroxanthoma in a patient with multiple keratinocytic carcinomas of the skin

**Introduction:** Atypical fibroxanthoma (AFX) is a rare mesenchymal skin tumor of unknown histogenesis and unclear biological behaviour. It is characterized by marked structural variability, which causes great diagnostic embarrassment during biopsy examination. Establishing a correct diagnosis can not be done without using a wide spectrum of immunohistochemical markers.

**Case report:** A 79-year-old man with a history of multiple keratinocytic skin carcinomas noticed another lesion arising in the left cheek. It looked like basal cell carcinoma and was completely removed by surgical excision. The tumor consisted of a relatively circumscribed intradermal nodule composed of pleomorphic neoplastic cell population with clear cytoplasm. It immunohistochemically expressed vimentin, CD163, CD68, CD10 and CD99. A pathologic diagnosis of clear cell AFX was done. After establishing the diagnosis, the patient was followed-up by an oncodermatologist without further therapeutic intervention.

**Conclusion:** Clear cell AFX is a unique tumor preferentially affecting the head region in older men. It is usually difficult to diagnose because it mimics a wide range of

### DECLARATIONS:

#### Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18<sup>th</sup> WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

#### Conflict of interest and financial disclosures:

None.

#### Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(1):74-77  
<https://doi.org/10.36290/xon.2024.015>  
Článek přijat redakcí: 21. 9. 2023  
Článek přijat k tisku: 3. 10. 2023

**MUDr. PhDr. Vladimír Bartoš, PhD., MPH**  
vladim.bartos@gmail.com

primary and secondary skin neoplasms. It must always be correctly distinguished from other cutaneous malignancies with clear cell differentiation, which have a much more aggressive biological behaviour, worse prognosis and require a completely different therapeutic strategy.

**Key words:** atypical fibroxanthoma, clear cell differentiation, skin tumors.

## Úvod

Atypický fibroxantóm (AFX) je zriedkavý mezenchýmový nádor patriaci do kategórie „nemelanómovej rakoviny“ kože (non-melanoma skin cancer, NMSC). V poslednej WHO klasifikácii tumorov kože (1) je kategorizovaný ako nádor s nejasným histogenetickým pôvodom a neurčitým biologickým správaním (kód 8830/1). Najčastejšie vzniká na častiach tela chronicky exponovaných slnečnému žiareniu, najmä na hlave a krku u starších osôb s výraznou prevahou mužov (1–4). Incidencia AFX nie je známa, ale v jednej novozélandskej štúdii (5) predstavoval iba 0,002 % všetkých biopsovaných prípadov NMSC. Histologicky pozostáva z mixtúry vretenovitých, histiocytoidných a epiteloidných nádorových buniek, ktoré zvyčajne vykazujú výraznú pleomorfii a početné mitózy (1–4). Okrem „bežného“ typu existujú aj zriedkavé varianty AFX s predominujúcou určitou bunkovou populáciou či rastovým vzorom, napr. „čistý“ vretenobunkový, keľoidálny, granulózný, svetlobunkový, rabdoidný, pigmentovaný hemosiderotický, pseudoangiomatózný či myxoidný variant (1, 3, 4). Uvedená štruktúrna variabilita spôsobuje pre patológa značné diagnostické rozpaky, pretože podobný mikroskopický obraz zdieľajú rôzne iné nádory a keďže AFX nemá špecifický imunofenotyp, je vylučovacou diagnózou (1, 3, 4). V predkladanom článku autor opisuje prípad svetlobunkového variantu AFX u staršieho pacienta. Snaží sa v ňom poukázať na problematiku stanovenia správnej diagnózy a spôsob diagnostického myslenia pri biopsickom vyšetrení tejto zaujímavej nádorovej jednotky.

## Kazuistika

Predmetom kazuistiky je 79-ročný muž, ktorý bol dlhodobo dispenzarizovaný v dermatoonkologickej ambulancii s viacpočetnými keratinocytovými karcinómami kože. Vo veku 70 rokov mal diagnostikovaný a chirurgicky odstránený keratoakantóm vyrastajúci za ľavou ušnicou a následne aj solídno-cystický bazocelulárny karcinóm lo-

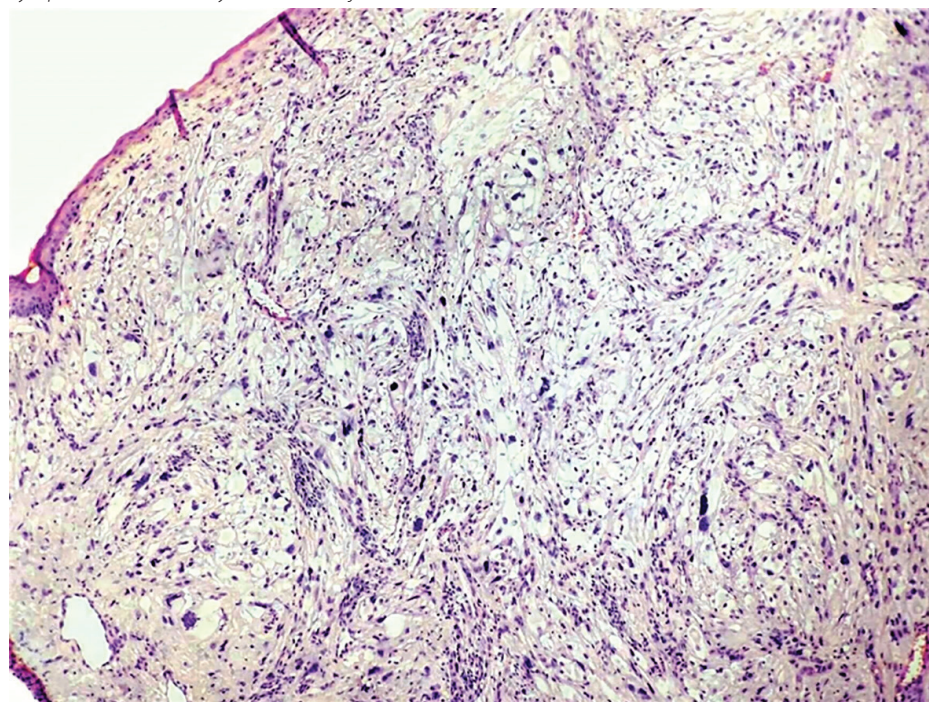
kalizovaný za pravou ušnicou. Ako 75-ročný mal extirpovaný dobre diferencovaný vekuálny skvamocelulárny karcinóm v ľavej infraaurikulárnej oblasti. O rok neskôr mal resekovaný dobre diferencovaný skvamocelulárny karcinóm na čele vľavo. Všetky nádory boli odstránené kompletne s intaktnými resekčnými okrajmi a v sledovanom období bez známkov lokálnej recidívy. Vo veku 79 rokov pacient pozoroval niekoľko mesiacov rast ďalšej kožnej lézie na ľavom líci. Klinicky išlo o nebolestivý mierne prominujúci hnedobelavý nodul priemeru 5 mm imponujúci ako bazocelulárny karcinóm. Odstránený bol totálnou chirurgickou excíziou. Histologické vyšetrenie potvrdilo v kóriu pomerne ohraňované solídne ložisko pozostávajúce z pleomorfnej nádorobunkovej populácie (Obr. 1). Bunky mali voluminóznou svetlú až jemne eozinofilnú cytoplazmu a vykazovali zjavnú pleomorfii, miestami až monštruóznym vzhľadom s veľkými laločnatými hyperchrómnymi jadrami (Obr. 2). Dôkaz hlienu aj polysacharidov v cytoplazme (farbenie alcianovou modrou a metodikou PAS) bol negatívny. Mitózy sa vy-

skytali len sporadicky. Nádor rástol striktnie intradermálne a nezasahoval do podkožného tuku. Imunohistochemicky bol pozitívny na vimentín, CD163, CD68, CD10 (Obrázok 3) a CD99 a negatívny na polyklonové cytokeratíny AE1/AE3, CD45, proteín S100, melan A, dezmin a alfa-hladkosvalový aktín. Bez nekroz, bez lymfovaskulárnej či perineurálnej nádorovej propagácie. Histomorfologický obraz a imunofenotyp zodpovedali svetlobunkovému variantu AFX. Nádor bol odstránený celý s minimálnou vzdialenosťou od resekčných línií 3,0 mm. Po stanovení diagnózy bol pacient ďalej sledovaný onkodermatológom bez ďalšej terapeuticko-terapeutickej intervencie.

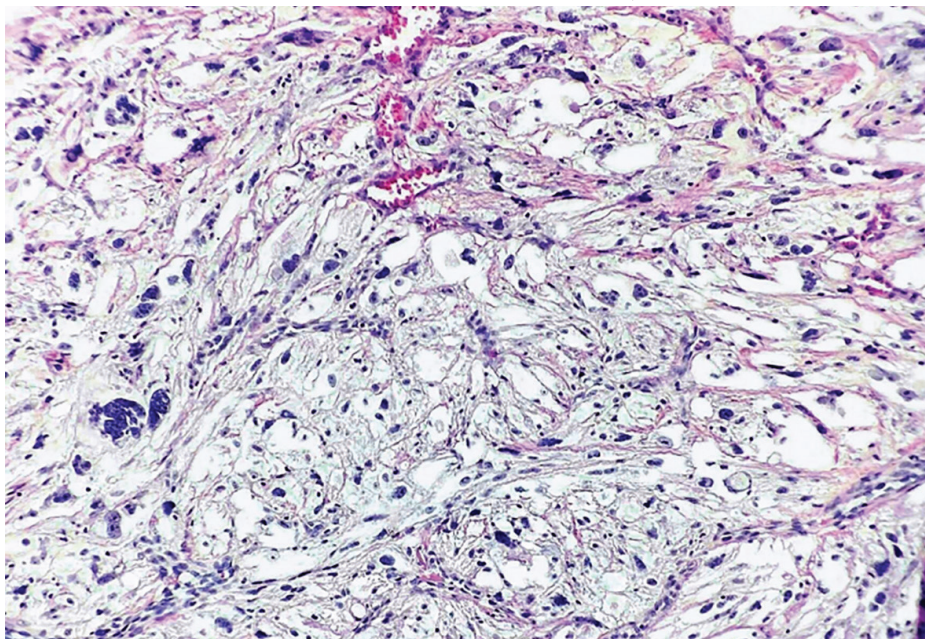
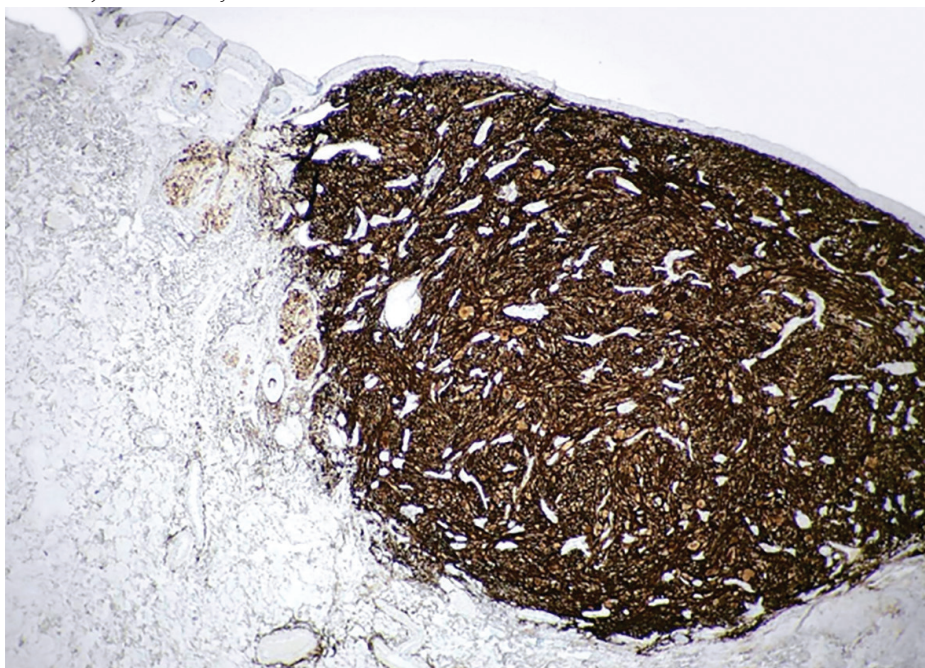
## Diskusia

Hoci je AFX dlho (viac ako pol storočia) známa onkologická jednotka, stále je zdrojom kontroverzných diskusií týkajúcich sa histogenézy, terminológie a biologického správania (1, 3, 4). Pôvod tumoru je síce nejasný, ale väčšina znakov napovedá o fibroblastovom/histiocytovom origu (3, 4), čo potvrdzuje aj náš prípad. Štruktúrne aj imunofenotypovo je

**Obr. 1.** Solídny intradermálne rastúci nádor pozostávajúci z populácie pleomorfných buniek so svetlou cytoplazmou (hematoxylín & eozín, obj. 10x)





**Obr. 2.** Detail na pleomorfnú nádorovobunkovú populáciu (hematoxylín & eozín, obj. 20×)**Obr. 3.** Imunohistochemická pozitivita nádoru na CD10. Zreteľné je jeho ostré ohraničenie od strómy (hematoxylín & eozín, obj. 4×)

príbuzný pleomorfnému dermálnemu sarkómu (PDS), ktorý je klasifikovaný ako invazívny zhubný nádor (1) a podľa názorov niektorých autorít môže ísť o morfológické spektrum jednej neoplázie (1, 3, 4, 6). Obidva nádory totiž pozostávajú z takmer identickej populácie atypických/pleomorfných buniek, ale zatiaľ čo AFX je zvyčajne dobre ohraničený, intra-dermálne lokalizovaný a neobsahuje nekrózy, PDS rastie infiltratívne, invaduje hlboko až do podkožia a často je sprevádzaný nekrózami a perineurálnou či lymfovaskulárnou nádorovou propagáciou (1, 2, 4).

Aj napriek „hrozivému“ mikroskopickému obrazu je AFX klinicky indolentný a prognosticky veľmi priaznivý tumor s nízkym podielom lokálnych recidív a minimálnym (ak vôbec nejakým) metastatickým potenciálom (1, 2, 4). Doteraz najväčšia metaanalýza (2) revidujúca 2912 pacientov s celkom 2939 AFX potvrdila, že k lokálnym recidívam dochádza v 7,6 % prípadov a k metastázam v 2,7 % prípadov. O metastatickom potenciáli AFX sa však v literatúre stále polemizuje. Niektoré zdroje k nemu pristupujú veľmi rezervovane a predpokladajú (1, 4–6), že väčšina dokumentovaných metastáz-

zujúcich AFX v skutočnosti predstavuje inú malignitu, napr. PDS, ktorá bola nesprávne diagnostikovaná. Midden et al. (6) retrospektívne analyzovali 40 nádorov pôvodne diagnostikovaných ako AFX, z ktorých po dôkladnej revízii až jedenásť reklasifikovali na PDS a jeden dokonca na vretenobunkový skvamocelulárny karcinóm. Až tretina prípadov AFX teda v skutočnosti predstavovala inú prognosticky závažnejšiu kožnú malignitu. Dôležité je pripomenúť, že na spoľahlivú diferenciáciu AFX a PDS je dôležité kompletne odstránenie celého tumoru s dostatočným lemom intaktnej strómy, keďže kľúčovým znakom na ich odlíšenie sú hĺbka infiltrácie a rastový charakter nádorovobunkovej populácie na periférii lézie (4, 6).

Zaujímavosťou nášho príspevku je svetlobunkový variant AFX, ktorý je raritný a tvorí asi 5 % všetkých typov AFX (7). Podľa posledných informácií bolo doposiaľ publikovaných len 21 prípadov, ktoré sumarizuje vo svojej recentnej práci Katafygiotis (8). Priemerný vek pacientov je 78 rokov s pomerom mužov a žien 6 : 1. Prevažná väčšina lézií (76,2 %) vyrastá na hlave (8). Klinicky sa svetlobunkový AFX prejavuje ako nebolestivý hnedastý alebo načervenalý kožný plak alebo nodul (8). Zvyčajne rastie pomerne rýchlo, takže interval medzi nástupom ochorenia a diagnózou je relatívne krátky (8). V tomto smere náš prípad korešponduje s literárnymi údajmi. Hoci samotný mikroskopický vzhľad AFX nemá žiadny prognostický význam, AFX s dominujúcimi svetlobunkovými črtami si zasluhuje pozornosť z pohľadu diferenciálnej diagnostiky. Tá totiž zahŕňa rôznorodé svetlobunkové nádorové jednotky rôznej histogenézy, ktorých odlíšenie sa nezaobíde bez širokého panelu imunohistochemických vyšetrení. AFX je pozitívny na vimentín, CD68, CD10, CD1a, procollagen 1, fascín,  $\alpha$ 1-antichymotrypsín a variabilne pozitívny na CD99, CD163,  $\alpha$ -hladkosvalový aktín a Faktor XIIIa (2, 7–10). Prevažná väčšina uvedených markerov svedčí o myofibroblastovej/fibrohistiocytovej diferenciácii. Negatívny je pri dôkaze proteínu S100 a melan A/MART1 (melanocytový pôvod), cytokeratínov (epitelový pôvod), dezminu (svalový pôvod), CD34 a CD31 (endotelový pôvod) (2, 7–10). V rámci diferenciálnej diagnostiky pripadajú do úvahy najmä svetlobunkový variant maligného melanómu kože (clear cell/balloon cell melanoma), svetlobunkový sarkóm mäkkých

tkanív, svetlobunkový variant skvamocelulárneho a bazocelulárneho karcinómu, svetlobunkový hidradenokarcinóm, trichilemálny karcinóm, pleomorfný liposarkóm, nádor z perivaskulárnych epitelioidných buniek (PECóm) a v neposlednej miere metastáza svetlobunkového karcinómu z viscerálnych orgánov, najmä renálneho pôvodu (7–11). Detailný opis týchto jednotiek by výrazne presahoval rámec tohto článku, preto sú v nasledujúcom texte uvedené len ich základné imunofenotypové znaky. Svetlobunkové karcinómy exprimujú spektrum rôznych cytokeratínov, ktoré pri AFX konštantne absentujú. Potrebné je spomenúť, že svetlobunkový renálny karcinóm aj bazocelulárny karcinóm kože sú zvyčajne pozitívne na CD10, ktorý je aj markerom AFX, na čo treba myslieť najmä pri probatórnych biopsiách kožných tumorov so zachytením len časti nádorového tkaniva. Malígný melanóm aj svetlobunkový sarkóm mäkkých tkanív exprimujú základné melanocytové markery melan A, HMB45 a S100

(hoci nie vždy všetky konštantne), ktoré taktiež pri AFX absentujú. Aj PECómy sú imunoreaktívne na melanocytové markery s koexpresiou svalových markerov. Pleomorfný liposarkóm obsahuje aspoň malé množstvo lipoblastov, ktoré sú reaktívne na S100 a pri AFX sa nevyskytujú.

Samotný klinický manažment AFX sa neodlišuje od manažmentu „bežnej“ formy NMSC. Štandardne je odporúčaná široká chirurgická excízia, na spodine aj so zahrnutím intaktného tukového tkaniva (5). Po operácii by mal byť pacient sledovaný každých 6 mesiacov po dobu 2 rokov (5). V prípade nemožného kompletného odstránenia nádoru a pri recidivujúcich léziách môže byť benefitom lokálna rádioterapia (5), hoci neexistujú konsenzuálne odporúčania týkajúce sa optimálnej dávky a frekvencie tejto formy adjuvantnej liečby (8).

V našej kazuistike stojí za zmienku koincidencia AFX s ďalšími typmi kožných malignít, konkrétne keratinocytových karcinómov.

V literatúre sme našli tri väčšie súborné práce (12–14) vyjadrujúce sa aj ku komorbidite pacientov s AFX. Pridružené malignity kože (najmä bazocelulárny a skvamocelulárny karcinóm, menej melanóm) sa u nich vyskytovali v 50,9–64,1 % prípadov (12–14). Možno teda konštatovať, že ide o častý fenomén, ktorý pravdepodobne odzrkadľuje spoločný etiologický faktor NMSC a tým je nadmerná expozícia slnečnému žiareniu.

## Záver

Svetlobunkový AFX je veľmi zriedkavý nádor postihujúci preferenčne oblasť hlavy u starších mužov. Zvyčajne je ťažko diagnostikovateľný, pretože imituje široké spektrum primárnych aj sekundárnych nádorov kože. Vždy však musí byť správne odlišený od iných kožných malignít so svetlobunkovou diferenciáciou, ktoré majú omnoho agresívnejšie biologické správanie, horšiu prognózu a vyžadujú úplne inú terapeutickú stratégiu.

## LITERATÚRA

1. Elder DE, Massi D, Scolyer RA, et al. WHO Classification of Skin Tumours. 4th Edition, IARC: Lyon; 2018: p.368-369.
2. Koch M, Freundl AJ, Agaimy A, et al. Atypical Fibroxanthoma – histological diagnosis, Immunohistochemical markers and concepts of therapy. *Anticancer Res.* 2015;35(11):5717-5735.
3. Agaimy A. The many faces of atypical fibroxanthoma. *Semin Diagn Pathol.* 2023; 40(4):306-312.
4. Mentzel T, Requena L, Brenn T. Atypical fibroxanthoma revisited. *Surg Pathol Clin.* 2017;10(2):319-335.
5. Withers AH, Brougham ND, Barber RM, et al. Atypical fibroxanthoma and malignant fibrous histiocytoma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64(11):e273-278.
6. Van Midden D, Flucke UE, Amir AL, et al. Atypical fib-

7. Tardío JC, Pinedo F, Aramburu JA, et al. Clear cell atypical fibroxanthoma: Clinicopathological study of 6 cases and review of the literature with special emphasis on the differential diagnosis. *Am J Dermatopathol.* 2016; 38(8):586-592.
8. Katsfygiotis P. Clear cell atypical fibroxanthoma: A case report and review of the literature. *World Acad Sci J.* 2021;3(4) No.38.
9. Brau Javier CN, Valentín Colón DC, Sánchez JL, et al. Clear-cell atypical fibroxanthoma: a combined immunohistochemistry analysis. *Am J Dermatopathol.* 2016;38(10):775-779.
10. Nguyen CM, Chong K, Cassarino D. Clear cell atypical fib-

roxanthoma: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol.* 2016;43(6):538-542.

11. Bedir R, Agirbas S, Sehitoglu I, et al. Clear cell atypical fibroxanthoma: a rare variant of atypical fibroxanthoma and review of the literature. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(6):FD09-11.
12. Wollina U, Schönlebe J, Ziemer M, et al. Atypical fibroxanthoma: a series of 56 tumors and an unexplained uneven distribution of cases in Southeast Germany. *Head Neck.* 2015;37(6):829-834.
13. Bitel A, Schönlebe J, Krönert C, et al. Atypical fibroxanthoma: An analysis of 105 tumors. *Dermatologic Therapy.* 2020;e13962.
14. Phelan PS, Rosman IS, Council ML. Atypical fibroxanthoma: the Washington university experience. *Dermatol Surg.* 2019;45(12):1450-1458.